

**GAMBARAN KADAR KREATININ SERUM DAN
HISTOPATOLOGI GINJAL PADA KEJADIAN
GAGAL GINJAL AKUTAKIBAT INDUKSI
GLISEROL PADA HEWAN COBA
TIKUS (*Rattus norvegicus*)**

SKRIPSI

Sebagai salah satu syarat untuk memperoleh gelar
Sarjana Kedokteran Hewan

Oleh :
DHITA DUHITA HAYUNINGTYAS
115130101111013



**PROGRAM STUDI KEDOKTERAN HEWAN
FAKULTAS KEDOKTERAN HEWAN
UNIVERSITAS BRAWIJAYA
MALANG
2018**

LEMBAR PENGESAHAN SKRIPSI

GAMBARAN KADAR KREATININ SERUM DAN HISTOPATOLOGI GINJAL PADA KEJADIAN GAGAL GINJAL AKUT AKIBAT INDUKSI GLISEROL PADA HEWAN COBA TIKUS (*Rattus norvegicus*)

Oleh :
DHITA DUHITA HAYUNINGTYAS
115130101111013

Setelah dipertahankan di depan Majelis Penguji
Pada tanggal 7 Juni 2018
dan dinyatakan memenuhi syarat untuk memperoleh gelar
Sarjana Kedokteran Hewan

Pembimbing I

Pembimbing II

Dr. Sasangka Prasetyawan, MS
NIP. 19630404 198701 1 001

drh. Dyah Ayu OAP., M. Biotech
NIP. 19841026 200812 2 004

Mengetahui,
Dekan Fakultas Kedokteran Hewan
Universitas Brawijaya

Prof.Dr. Aulanni'am, drh, DES
NIP. 19600903 198802 2 001

LEMBAR PERNYATAAN

Saya yang bertanda tangan di bawah ini :

Nama : DHITA DUHITA HAYUNINGTYAS

NIM : 115130101111013

Program Studi : Kedokteran Hewan

Penulis Skripsi berjudul :

Gambaran Kadar Kreatinin Serum dan Histopatologi Ginjal pada Kejadian Gagal Ginjal Akut Akibat Induksi Giserol Pada Hewan Coba Tikus (*Rattus norvegicus*)

Dengan ini menyatakan bahwa :

1. Isi dari skripsi yang saya buat benar-benar karya saya sendiri dan tidak menjiplak karya orang lain, selain nama-nama yang termaktub di isi dan tertulis di daftar pustaka dalam skripsi ini.
2. Apabila dikemudian hari ternyata skripsi yang saya tulis terbukti hasil jiplakan, maka saya akan bersedia menanggung segala resiko yang akan saya terima.

Demikian pernyataan ini dibuat dengan segala kesadaran.

Malang, 7 Juni 2018
Yang menyatakan,

(DHITA DUHITA HAYUNINGTYAS)
NIM. 115130101111013

**GAMBARAN KADAR KREATININ SERUM DAN HISTOPATOLOGI
GINJAL PADA KEJADIAN GAGAL GINJAL AKUT AKIBAT
INDUKSI GLISEROL PADA HEWAN COBA TIKUS
(*Rattus norvegicus*)**

ABSTRAK

Gagal ginjal akut merupakan penurunan fungsi ginjal diikuti dengan kegagalan ginjal dalam mengekskresi sisa metabolisme nitrogen yang ditandai dengan adanya peningkatan kreatinin serum dan penurunan produksi urin. Gagal ginjal akut ditandai dengan adanya mioglobinuria, nekrosis tubulus dan peningkatan volume vasikonstriksi ginjal. Gliserol adalah senyawa organik berupa cairan kental, tidak berwarna, tidak berbau namun terasa manis, higroskopik dan netral terhadap lakmus. Tujuan dari penelitian ini untuk mengetahui adanya perubahan kadar kreatinin dan histopatologi ginjal pada tikus model gagal ginjal akut yang diinduksi gliserol pada hewan coba tikus (*Rattus norvegicus*). Hewan model yang digunakan adalah tikus putih jantan, umur 8-12 minggu, berat rata-rata 150-200 gram. Pembuatan hewan model gagal ginjal dengan cara diinduksi 10 mL/kg gliserol 50% secara intramuskular. Tikus dibagi lima kelompok yaitu kelompok 1 (K-), kelompok 2 sampai 5 (K+) yang pengambilan kadar kreatinin serum dan organ ginjalnya pada jam ke-1, jam ke-6, jam ke-12, dan jam ke-24. Pengukuran kadar kreatinin serum menggunakan metode spektrofotometri dan dianalisa secara kuantitatif, sedangkan gambaran histopatologi ginjal menggunakan pewarnaan *Hematoxylin eosin* (HE) yang dianalisa secara kualitatif deskriptif. Hasil penelitian menunjukkan bahwa pemberian gliserol 50% secara signifikan dapat meningkatkan kadar kreatinin dimana pada setiap kelompok perlakuan menunjukkan perbedaan yang signifikan ($p < 0,05$). Peningkatan kadar kreatinin pada jam ke-12 dan ke-24 menunjukkan terjadinya gagal ginjal akut. Pada histopatologi ginjal terlihat kerusakan yaitu hemoragi, degenerasi lemak pada glomerulus, atrofi glomerulus, inflamasi interstitial dan nekrosis liquefaktif. Kesimpulan dari penelitian ini adalah induksi gliserol 50% dapat menyebabkan gagal ginjal akut pada tikus putih pada jam ke-12 dan ke-24.

Kata kunci : Gagal ginjal akut, kadar kreatinin, gliserol 50%

**DESCRIPTION OF CREATININ LEVELS AND HISTOPATHOLOGY OF
KIDNEY IN SURVIVAL ACTIVITY OF ACUTE KIDNEY DUE TO
GLYCEROL INDUCTION IN ANIMAL TRIAL RATE
(*Rattus norvegicus*)**

ABSTRACT

Acute kidney failure is a decrease in renal function followed by renal failure in excreting residual nitrogen metabolism characterized by a serum creatinine increase and decreased urine production. Acute renal failure is characterized by the presence of myoglobinuria, tubular necrosis and increased volume of renal vasoconstriction. Glycerol is an organic compound of viscous, colorless, odorless but sweet, hygroscopic and neutral to litmus. The purpose of this study was to investigate the presence of changes in creatinine and histopathology of renal in rat models of glycerol-induced renal failure in rats (*Rattus norvegicus*). Animal model used were male white rat, age 8-12 weeks, average weight 150-200 grams. Animal model making of renal failure by induction of 10 mL / kg of glycerol 50% intramuscularly. Rats were divided into five groups: group 1 (K-), group 2 to 5 (K+) taking serum creatinine and renal organ at hour 1, 6th, 12th, and 24th hour. Measurements of serum creatinine level were determined using the method of spektrofotometry and analyzed quantitatively, while the renal histopathologic features using Hematoxylin eosin (HE) staining were analyzed qualitatively descriptively. The results showed that 50% of glycerol significantly improved creatinine levels in each treatment group showed significant differences ($p < 0.05$). Increased creatinine levels at 12 and 24 hours showed acute renal failure. In renal histopathology visible damage were hemorrhage, degeneration of fat in the glomerulus, glomerular atrophy, interstitial inflammation and liquefactive necrosis. The conclusion of this study was the induction of 50% glycerol to cause acute renal failure in white rats at the 12th and 24th hours.

Keywords: Acute renal failure, creatinine levels, glycerol 50%

KATA PENGANTAR

Puji Syukur Kehadirat Tuhan Yang Maha Esa yang telah melimpahkan segala rahmat dan pertolongan-Nya sehingga penulis dapat menyelesaikan penulisan skripsi yang berjudul **“Gambaran Kadar Kreatinin Serum dan Histopatologi Ginjal Pada Kejadian Gagal Ginjal Akut Akibat Induksi Gliserol Pada Hewan Coba Tikus (*Rattus norvegicus*)”**. Penelitian ini merupakan salah satu syarat untuk memperoleh gelar Sarjana Kedokteran Hewan pada Fakultas Kedokteran Hewan, Program Studi Pendidikan Dokter Hewan. Universitas Brawijaya.

Dengan penuh rasa hormat dan ketulusan hati, penulis mengucapkan terima kasih kepada segenap pihak secara langsung maupun tidak langsung yang telah membantu dalam penyusunan skripsi ini. Dalam kesempatan ini penulis mengucapkan terimakasih terutama kepada :

1. Dr. Sasangka Prasetyawan, MS selaku Pembimbing I atas segala bantuan, bimbingan, kesabaran, nasihat, waktu dan arahan yang diberikan tiada hentinya kepada penulis.
2. drh. Dyah Ayu Oktavianie AP., M.Biotech selaku pembimbing II atas segala bimbingan dan arahan yang telah diberikan kepada penulis.
3. drh. Ahmad Fauzi, M.Sc selaku dosen penguji I yang telah meluangkan waktu serta memberikan masukan dan saran yang membangun kepada penulis.
4. drh. Nurina Titisari, M.Sc selaku dosen penguji II yang telah meluangkan waktu serta tanggapan dan saran yang telah diberikan kepada penulis.
5. Prof. Dr. Aulanni'am, drh., DES selaku Dekan Fakultas Kedokteran Hewan Universitas Brawijaya beserta seluruh tim akademik FKH UB yang sudah memotivasi penulis dalam menyelesaikan tugas akhir ini.
6. Keluarga penulis yang penulis sayang dan cinta Ayahanda Drs. Gimbaranis; ibunda Sussy Dwi Listyani, S.Pd.; Bramsatya Bimasakti, S.TP; Fischaline Lady Janada S.TP dan Altaf Mahesa Bimasakti untuk doa, kasih sayang, dukungan serta pengorbanan baik moril maupun materi selama ini.

7. Seluruh staf serta asisten Laboratorium Biosains Fakultas Kedokteran Universitas Brawijaya khususnya mbak Fifi, mas Hilman, Bu Nita dan mbak Niniek selaku asisten pendamping, Pak Mar dan Pak Har yang telah membantu dalam pemeliharaan hewan coba.
8. Tim penelitian drh. Ahmad Fauzi, M.Sc dan drh. Nurina Titisari, M.Sc dan Veronika Julie Vignaningtyas atas kerjasamanya selama penelitian dan telah membantu penulis dalam menyelesaikan tugas akhir ini.
9. Teman-teman MMC, VETASCLUB (2011A), dan keluarga besar angkatan 2011 FKH UB serta sahabat lain yang tidak dapat disebutkan satu persatu atas segala perhatian dorongan, dukungan dan doa yang telah diberikan.
10. Serta kepada semua pihak yang telah membantu dalam pelaksanaan dan penyusunan laporan ini yang tidak dapat penulis sebutkan satu persatu.

Akhir kata, penulis berharap semoga Tuhan Yang Maha Esa membalas segala kebaikan serta ketulusan yang telah diberikan. Semoga Tugas Akhir ini dapat memberikan manfaat dan menambah ilmu pengetahuan bukan hanya untuk penulis namun untuk pembaca yang lain.

Malang, 7 Juni 2018

Penulis

DAFTAR ISI

	Halaman
HALAMAN SAMPUL	i
HALAMAN JUDUL	ii
HALAMAN PENGESAHAN	iii
HALAMAN PERNYATAAN	iv
ABSTRAK	v
ABSTRACT	vi
KATA PENGANTAR	vii
DAFTAR ISI	ix
DAFTAR GAMBAR	xi
DAFTAR TABEL	xii
DAFTAR LAMPIRAN	xiii
DAFTAR ISTILAH DAN LAMBANG	xiv
BAB I. PENDAHULUAN	1
1.1 Latar Belakang	1
1.2 Rumusan Masalah	3
1.3 Batasan Masalah	3
1.4 Tujuan	4
1.5 Manfaat	4
BAB II. TINJAUAN PUSTAKA	5
2.1 Tikus (<i>Rattus norvegicus</i>)	5
2.2 Anatomi, Fisiologi dan Histologi Ginjal	6
2.3 Gagal Ginjal Akut	9
2.4 Kreatinin Serum	14
2.5 Giserol	15
BAB III. KERANGKA KONSEP DAN HIPOTESA PENELITIAN	17
3.1 Kerangka Konsep	17
3.2 Hipotesis Penelitian	19
BAB IV. METODE PENELITIAN	20
4.1 Waktu dan Tempat Penelitian	20
4.2 Alat dan Bahan	20
4.3 Tahapan Penelitian	21
4.3.1 Sampel Penelitian	21
4.3.2 Pembagian Kelompok Penelitian	21
4.3.3 Rancangan Penelitian	22
4.3.4 Variabel Penelitian	22
4.4 Prosedur Kerja	22
4.4.1 Persiapan Hewan Coba	22
4.4.2 Prosedur Induksi Gagal Ginjal Akut dengan Gliserol 50%	23
4.4.3 Pengambilan Kreatinin Serum	24
4.4.4 Pengukuran Kadar Kreatinin	24
4.4.5 Pengambilan Organ Ginjal Tikus	26
4.4.6 Pembuatan Preparat Organ Ginjal Tikus	26
4.4.7 Pengamatan Preparat Ginjal	27
4.4.8 Analisa Data	27



BAB V. HASIL DAN PEMBAHASAN	28
5.1 Hasil Perubahan Kadar Kreatinin	28
5.2 Perubahan Histopatologi Ginjal	32
BAB VI. KESIMPULAN DAN SARAN.....	39
6.1 Kesimpulan	39
6.2 Saran	39
DAFTAR PUSTAKA	40
LAMPIRAN.....	44



DAFTAR GAMBAR

Gambar	Halaman
2.1 Potongan Longitudinal Ginjal.....	7
2.2 Histopatologi Normal Ginjal.....	13
2.3 Histopatologi Gagal Ginjal Akut	13
5.1 Gambaran Histopatologi Ginjal Tikus	32



DAFTAR TABEL

Tabel	Halaman
2.1 Klasifikasi Gagal Ginjal Akut.....	12
2.2 Karakterisasi Gliserol.....	15
4.1 Kelompok Perlakuan.....	22
5.1 Kadar Kreatinin Serum Tikus Pada Kelompok Perlakuan	28



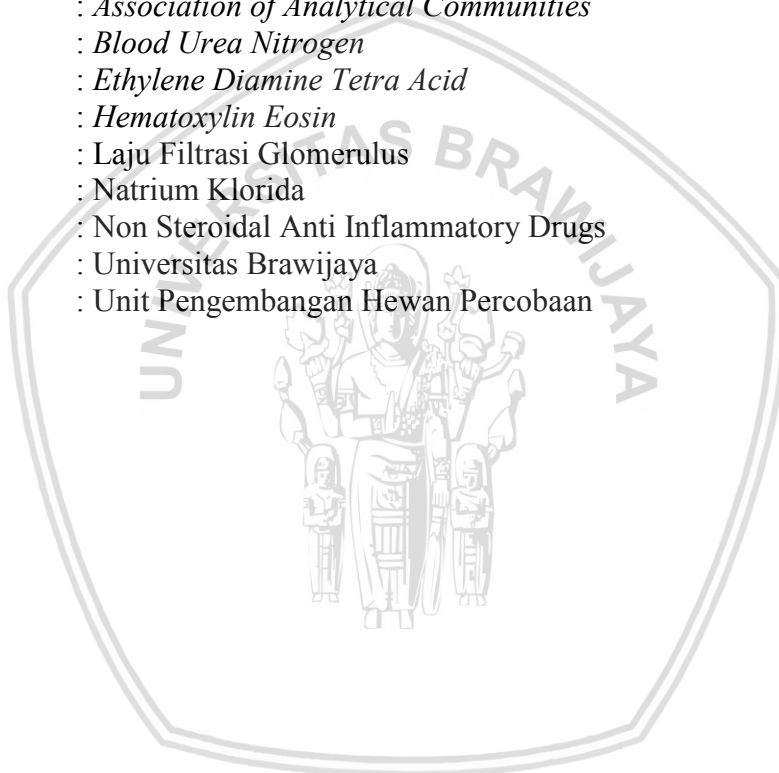
DAFTAR LAMPIRAN

Lampiran	Halaman
1. Sertifikat Laik Etik.....	44
2. Kerangka Operasional Penelitian.....	45
3. Perhitungan Kosentrasi Gliserol	46
4. Perhitungan Kadar Kreatinin	47
5. Pembuatan Preparat Histopatologi Ginjal.....	49
6. SPSS (<i>Statistic Package for Social Sciences</i>).....	50



DAFTAR SINGKATAN DAN ARTI LAMBANG

%	: Persen
dL	: Desiliter
mL	: Mililiter
mg	: Miligram
g	: Gram
kg	: Kilogram
bb	: Berat Badan
cm	: Centimeter
°C	: Derajat Celcius
AOAC	: <i>Association of Analytical Communities</i>
BUN	: <i>Blood Urea Nitrogen</i>
EDTA	: <i>Ethylene Diamine Tetra Acid</i>
HE	: <i>Hematoxylin Eosin</i>
LFG	: Laju Filtrasi Glomerulus
NaCl	: Natrium Klorida
NSAID	: Non Steroidal Anti Inflammatory Drugs
UB	: Universitas Brawijaya
UPHP	: Unit Pengembangan Hewan Percobaan



BAB I PENDAHULUAN

1.1 Latar Belakang

Gagal ginjal akut merupakan suatu penurunan mendadak dari fungsi ginjal (laju filtrasi glomerulus/LFG) yang bersifat sementara, ditandai dengan peningkatan kadar kreatinin serum dan hasil metabolisme nitrogen serum lainnya, serta adanya ketidakmampuan ginjal untuk mengatur homeostasis cairan dan elektrolit (Andreoli, 2009). Penyakit gagal ginjal akut sering terjadi pada hewan peliharaan dengan presentase kematian (mortalitas) mencapai 56% pada anjing dan 42% pada kucing (Segev, 2011). Kerusakan jaringan ginjal pada hewan yang berumur tua lebih bersifat permanen akibat gagal ginjal akut dapat mengarah ke kondisi kronis (Palm, 2014).

Gagal ginjal akut secara klinis diikuti dengan peningkatan kadar BUN (*Blood Urea Nitrogen*), kreatinin dalam serum dan penurunan produksi urin (Basile *et al.*, 2012). Kreatinin adalah hasil metabolisme sel otot yang terdapat di dalam darah setelah melakukan kegiatan, ginjal akan membuang kreatinin dari darah ke urin. Laju filtrasi glomerulus yang menurun dengan cepat menyebabkan kadar kreatinin serum meningkat sebanyak 0,5 mg/dL/hari dan kadar nitrogen urea darah sebanyak 10 mg/dL/hari dalam beberapa hari (Rubenstein, *et.al*, 2008). Kadar kreatinin normal dalam darah adalah 0,2-0,8 mg/dL (Suckow *et al.*, 2006).

Gagal ginjal akut akibat adanya gangguan fungsi ginjal secara mendadak (dalam beberapa jam sampai beberapa hari) yang menyebabkan

retensi sisa metabolisme nitrogen (urea-kreatin) dan non nitrogen dengan atau tanpa disertai oliguria, tergantung dari keparahan dan lamanya gangguan fungsi ginjal tersebut (Aru, 2007). Penyebab gagal ginjal akut dibedakan menjadi 3 yaitu gagal ginjal prerenal, gagal ginjal intrinsik dan gagal ginjal postrenal. Gagal ginjal prerenal yang merupakan hipoperfusi ginjal yang dapat menyebabkan menurunnya volume sirkulasi yang efektif. Gagal ginjal intrinsik yang disebabkan oleh kelainan vaskular seperti vaskulitis, glomerulus nefritis akut. Gagal ginjal post-renal merupakan 10% dari keseluruhan gagal ginjal akut yang disebabkan oleh obstruksi intrarenal dan ekstrarenal (Markum, 2007).

Gagal ginjal akut ditandai dengan adanya mioglobinuria, nekrosis tubular dan peningkatan vasokonstriksi ginjal (Karam *et al.*, 1995). Metode standar untuk menginduksi gagal ginjal akut adalah dengan pemberian gliserol 50% secara intramuskular sebanyak 8-10 mL/kg BB (Savic *et al.*, 2002). Gliserol adalah produk samping produksi biodiesel dari reaksi transesterifikasi dan merupakan senyawa alkohol dengan gugus hidroksil berjumlah tiga buah. Gliserol (1,2,3 propanetriol) merupakan cairan yang tidak berwarna, tidak berbau dan merupakan cairan kental yang memiliki rasa manis (Pagliaro dan Rossi, 2008).

Berdasarkan latar belakang diatas, penelitian ini dilakukan untuk mempelajari gambaran kreatinin dan histopatologi ginjal pada kejadian gagal ginjal akut akibat induksi gliserol pada hewan coba tikus (*Rattus norvegicus*)

dengan pengambilan sampel serum dan organ ginjal pada jam ke-1, jam ke-6, jam ke-12 dan jam ke-24.

1.2 Rumusan Masalah

Berdasarkan latar belakang yang telah diuraikan, maka dapat dirumuskan beberapa permasalahan berikut:

- 1) Bagaimanakah perubahan kadar kreatinin pada kejadian gagal ginjal akut akibat induksi gliserol pada hewan coba tikus (*Rattus norvegicus*)?
- 2) Bagaimanakah perubahan histopatologi ginjal pada kejadian gagal ginjal akut akibat induksi gliserol pada hewan coba tikus (*Rattus norvegicus*)?

1.3 Batasan Masalah

Berdasarkan rumusan masalah yang telah disebutkan, maka penelitian ini dibatasi pada:

- 1) Hewan model yang digunakan adalah tikus (*Rattus norvegicus*) berjenis kelamin jantan strain *Wistar* yang berumur 8-12 minggu dan berat badan rata-rata antara 150-200 gram dan diperoleh dari Unit Pengembangan Hewan Percobaan (UPHP) UGM. Penelitian ini telah mendapat kelaikan etik dari Komisi Etik Penelitian Universitas Brawijaya Malang dengan nomor 289/EC/KEPK/04/2015 (**Lampiran 1**).
- 2) Pembuatan hewan model gagal ginjal dilakukan dengan cara injeksi gliserol 50% secara intramuskular sebanyak 10 mL/kg BB (Savic, 2002). Gliserol 50% diperoleh dari perbandingan gliserol murni dan aquades pro injection 1:1. Gliserol diperoleh dari Fakultas Kedokteran UGM.

- 3) Parameter yang diamati pada penelitian ini adalah kreatinin serum yang diukur menggunakan metode spektrofotometri dan gambaran histopatologi ginjal dengan pewarnaan *Hematoxylin eosin* (HE) yang pengambilan sampel serum dan organnya diambil pada jam ke-1, jam ke-6, jam ke-12 dan jam ke-24.

1.4 Tujuan Penelitian

Berdasarkan latar belakang yang telah diuraikan, maka tujuan dari penelitian ini adalah sebagai berikut :

- 1) Mengetahui apakah terjadi perubahan kreatinin pada kejadian gagal ginjal akut akibat induksi gliserol pada hewan coba tikus (*Rattus norvegicus*).
- 2) Mengetahui apakah terjadi perubahan histopatologi ginjal pada kejadian gagal ginjal akut akibat induksi gliserol pada hewan coba tikus (*Rattus norvegicus*).

1.5 Manfaat Penelitian

Penelitian ini bermanfaat untuk memberikan informasi mengenai akibat dari induksi gliserol pada hewan coba tikus (*Rattus norvegicus*) berupa perubahan kreatinin dan histopatologi ginjal pada kejadian gagal ginjal akut.

BAB II TINJAUAN PUSTAKA

2.1 Tikus (*Rattus norvegicus*)

Hewan percobaan yang umum digunakan dalam penelitian ilmiah adalah tikus putih. Tikus putih (*Rattus norvegicus*) sering digunakan sebagai hewan coba karena memiliki beberapa keunggulan seperti kadar asam amino dan sistem fisiologi yang mirip dengan manusia dan tingkat reproduksi yang tinggi dan cepat (Miller *et al.*, 2010). Ciri-ciri morfologi dari tikus putih antara lain memiliki berat antara 150-600 gram, hidung tumpul dan badan besar dengan panjang 18-25 cm, kepala dan badan lebih pendek dari ekornya, serta telinga relatif kecil dan tidak lebih dari 20-23 mm. Lama hidup dari tikus putih (*Rattus norvegicus*) itu sendiri adalah 2,5-3,5 tahun, suhu tubuh 37,5°C, denyut jantung 330-480 kali per menit, frekuensi nafas 85 kali per menit dan masa dewasa tercapai pada umur 40-60 hari. Salah satu faktor yang mendukung kelangsungan hidup tikus putih dengan baik ditinjau dari segi lingkungan adalah temperatur dan kelembaban. Temperatur yang baik untuk tikus putih yaitu 19°C–23°C, sedangkan kelembaban 40-70% (Wolfenshon dan Lloyd, 2013). Sifat-sifat yang telah diketahui dari tikus putih adalah tikus mudah diperoleh dalam jumlah banyak, mudah dipelihara, mudah beradaptasi yang sangat baik, dan merupakan hewan yang relatif sehat serta cocok untuk berbagai penelitian (Syamsuri, 2004).

Menurut Armitage (2004), klasifikasi dari tikus putih (*Rattus noregicus*) adalah sebagai berikut :

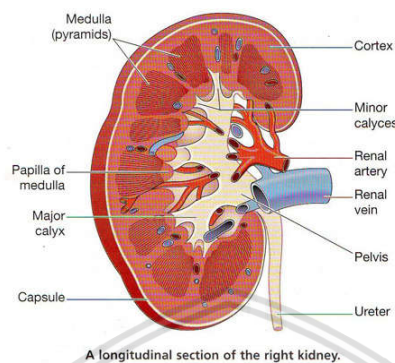
Kingdom	: Animalia
Phylum	: Chordata
Class	: Mamalia
Ordo	: Rodentia
Family	: Muridae
Genus	: <i>Rattus</i>
Spesies	: <i>Rattus norvegicus</i>

2.2 Anatomi, Fisiologi dan Histologi Ginjal

Ginjal pada mamalia berjumlah sepasang yang terletak dalam rongga abdomen retroperitoneal primer kiri dan kanan kolumna vertebralis. Ukuran ginjal kiri lebih panjang daripada ukuran ginjal kanan. Organ ginjal berbentuk menyerupai kacang yang sisi cekungnya menghadap medial. Sisi cekung pada bagian medial tersebut dinamakan hilum, yang merupakan tempat masuknya pembuluh darah arteri renalis dan saraf, serta tempat keluarnya pembuluh darah vena renalis dan ureter (Setiadi, 2007). Ginjal terletak di belakang peritoneum parietal (*pro-peritoneal*), pada dinding abdomen posterior. Ginjal juga terdapat pada kedua sisi aorta abdominal dan vena cava interior.

Potongan melintang melalui ginjal menunjukkan bahwa bagian dalam ginjal tersusun dari dua lapisan, lapisan luar disebut korteks dan lapisan dalam disebut dengan medula. Lapisan tersebut disusun oleh nefron. Sekitar 80% nefron di ginjal hampir seluruhnya terdapat dalam korteks nefron kortikal dan sisanya 20% nefron terdapat pada medula. Nefron merupakan unit fungsional ginjal terkecil. Setiap satu juta nefron dalam ginjal dibagi

menjadi bagian-bagian, dan setiap bagian tersebut berhubungan erat dengan pembuluh darah kusus (Silverthorn, 2014).



Gambar 2.1 Potongan longitudinal ginjal (Khurana, 2012)

Ginjal merupakan organ ekskresi yang berperan penting dalam mempertahankan keseimbangan internal dengan jalan menjaga komposisi cairan tubuh/ekstraseluler seperti air dan semua elektrolit dalam tubuh, mengontrol tekanan darah arteri, mengontrol produksi sel darah merah (eritrosit) dan vitamin D serta berperan dalam glukogenesis (Eaton dan Pooler, 2004). Ginjal juga terlibat dalam metabolisme vitamin D yang menghasilkan senyawa yang mengedalikan kadar kalsium dalam cairan tubuh. Ginjal merupakan organ utama untuk membuang produk sisa metabolisme yang tidak diperlukan oleh tubuh. Kerusakan ginjal dapat terjadi karena proses metabolik atau toksik (Wilson, 2001). Ginjal juga berfungsi sebagai endokrin, yaitu membebaskan dua hormon eritropoitin dan renin. Eritropoitin bekerja pada sum-sum tulang untuk merangsang produksi eritrosit, sedangkan renin bekerja mengatur tekanan darah (Fawcett, 2002).

Ginjal menjalankan fungsi vital sebagai pengatur volume dan komposisi kimia darah dalam lingkungan tubuh dengan mengekskresikan zat

terlarut dan air secara selektif (Eaton dan Pooler, 2004). Fungsi vital ginjal tercapai dengan filtrasi plasma darah melalui glomerulus diikuti dengan reabsorpsi sejumlah zat terlarut dan air dalam jumlah yang sesuai di sepanjang tubulus ginjal. Kelebihan zat terlarut dan air yang berlebihan akan diekskresi dari tubuh dalam bentuk urin (Price dan Wilson, 2002).

Fungsi ginjal secara fisiologis berfungsi sebagai tempat produksi urin, mempertahankan keseimbangan kadar air (H_2O), mengatur konsentrasi ion pada cairan ekstraseluler (Na^+ , Cl^- , K^+ , Mg^{2+} , SO_4^{2-} , H^+ , HCO_3^- , Ca^{2+} , PO_4^{2-}), mengatur volume plasma, mempertahankan keseimbangan kadar asam-basa cairan tubuh, mengekskresikan zat hasil metabolisme tubuh (urea, asam urat, kreatinin) dan xenobiotik (obat, zat aditif, zat eksogen non nutritif) (Sherwood, 2007).

Secara histologi struktur ginjal dibagi menjadi dua yaitu korteks (bagian luar) dan medula (bagian dalam). Pada korteks terdapat struktur yang disebut renal column yang menjulur ke medula dan pada medula terdapat piramid medula yaitu struktur yang menjulur ke korteks. Renal medula berbentuk piramid yang terdiri atas nefron-nefron. Nefron merupakan unit kerja fungsional dari ginjal. Setiap ginjal mengandung ± 1 juta nefron yang mempunyai struktur dan fungsi yang sama sehingga kerja ginjal dianggap sebagai jumlah total dari fungsi semua nefron tersebut. Tiap nefron terdiri dari glomerulus, kapsula Bowman, tubulus kontortus proksimal, tubulus kontortus distal, lengkung Henle dan tubulus kolektivus. Setiap nefron mempunyai dua komponen utama yaitu glomerulus yang dilalui sejumlah

besar cairan yang difiltrasi dari darah dan tubulus yang panjang dengan cairan hasil filtrasi diubah menjadi urin dan perjalanannya menuju pelvis ginjal.

Fungsi dasar nefron yaitu membersihkan atau menjernihkan plasma darah dan substansi yang tidak diperlukan tubuh sewaktu darah melalui ginjal. Substansi yang paling penting untuk dibersihkan adalah hasil akhir dari metabolisme seperti urea, kreatinin, asam rat dan lain-lain.

Fungsi ginjal secara fisiologis berfungsi sebagai tempat produksi urin, mempertahankan keseimbangan kadar air (H_2O), mengatur konsentrasi ion pada cairan ekstraseluler (Na^+ , Cl^- , K^+ , Mg^{2+} , SO_4^{2-} , H^+ , HCO_3^- , Ca^{2+} , PO_4^{2-}), mengatur volume plasma, mempertahankan keseimbangan kadar asam-basa cairan tubuh, mengekskresikan zat hasil metabolisme tubuh (urea, asam urat, kreatinin) dan xenobiotik (obat, zat aditif, zat eksogen non nutritif) (Sherwood, 2007).

2.3 Gagal Ginjal Akut

Gagal ginjal akut adalah penurunan cepat (dalam jam hingga minggu) laju filtrasi glomerulus (LFG) yang umumnya berlangsung reversibel, diikuti kegagalan ginjal untuk mengekskresi sisa metabolisme nitrogen, dengan atau tanpa gangguan keseimbangan cairan dan elektrolit (Brady *et al.*, 2005). Gagal ginjal akut merupakan sindrom klinik akibat kerusakan metabolik atau patologik pada ginjal yang ditandai dengan penurunan fungsi ginjal yang nyata dan cepat serta terjadi azotemia yang berkembang dalam beberapa hari atau beberapa minggu sehingga ginjal kehilangan kemampuan untuk mempertahankan volume dan komposisi cairan

tubuh dalam keadaan asupan diet normal dan hilangnya kemampuan fungsional ginjal (Wilson, 2007). Gagal ginjal akut juga dapat dipengaruhi oleh obat-obatan seperti siklosporin, NSAID dan aminoglikosida (Mueller, 2005). Gejala klinis dari gagal ginjal akut adalah peningkatan BUN dan kreatinin dalam serum dan penurunan produksi urin (Basile *et al*, 2012).

Tiga kondisi yang dapat menyebabkan gagal ginjal akut menurut Andreoli (2004) antara lain :

a. Gagal ginjal prerenal

Gagal ginjal prerenal terjadi ketika aliran darah menuju ginjal berkurang, dihubungkan dengan kontraksi volume intravaskular atau penurunan volume darah efektif. Gagal ginjal prerenal diakibatkan oleh hipoperfusi ginjal berhubungan dengan kontraksi volume dari perdarahan, dehidrasi, luka bakar, sepsis, trauma jaringan dan penurunan curah jantung.

b. Gagal ginjal intrinsik

Gagal ginjal intrinsik ditandai oleh vasokonstriksi lebih awal diikuti oleh *patchy tubular necrosis*. Gagal ginjal intrinsik diakibatkan kerusakan akut parenkim ginjal oleh obat, zat kimia/toksin, iskemia ginjal dan penyakit glomerulus.

c. Gagal ginjal pascarenal

Gagal ginjal pascarenal diakibatkan obstruksi akut traktus urinarius (batu saluran kemih, hipertrofi prostat). Obstruksi dapat diakibatkan malformasi kongenital seperti katup uretral posterior. Obstruksi saluran urin dapat

dihasilkan dari hambatan batu ginjal. Obstruksi dapat terjadi di seluruh saluran kemih mulai dari uretra sampai ureter dan pelvis.

Etiologi gagal ginjal akut bersifat kompleks karena terdapat banyak lokasi di ginjal yang dapat mengalami kerusakan (Macphee dan Ganong, 2010). Ginjal secara umum terbagi menjadi 4 struktur utama yaitu tubulus, glomerulus, interstitial dan pembuluh darah intrarenal. 4 struktur utama penentuan etiologi gagal ginjal adalah sebagai berikut :

- a. *Acute tubular necrosis* (ATN) adalah kondisi gagal ginjal akut yang disebabkan oleh kerusakan tubulus ginjal yang bersifat akut. Faktor yang menyebabkan adalah iskemia akibat penurunan perfusi ginjal yang signifikan atau berkepanjangan dan nefrotoksisitas yang disebabkan oleh zat endogen maupun eksogen yang bersifat toksik bagi ginjal.
- b. Glomerulonefritis (GN) akut adalah kondisi gagal ginjal akut yang diakibatkan kerusakan glomerulus. Glomerulonefritis akut dapat terjadi akibat penyakit ginjal primer seperti glomerulonefritis progresif idiopatik yang berlangsung secara cepat atau sebagai bagian dari penyakit sistemik seperti lupus erythematosus sistemik dan endokarditis kausa bakteri.
- c. Gagal ginjal akut yang disebabkan oleh kerusakan jaringan interstitial dapat terjadi akibat nefritis interstitial akut akibat reaksi alergi pada beberapa jenis medikasi seperti antibiotik penisilin, sefalosporin, sulfonamid, atau oleh agen infeksius kausa bakteri seperti leptospirosis, pielonefritis dan kausa virus seperti Hanta virus.

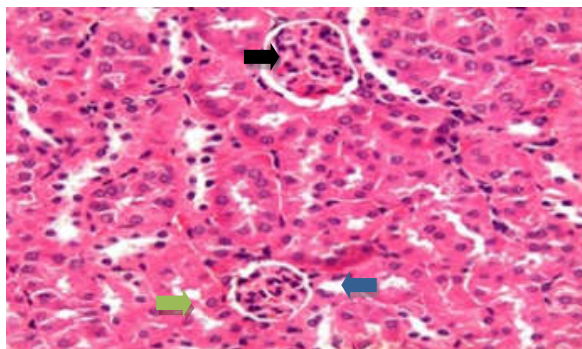
d. Kausa vaskuler, gagal ginjal akut yang disebabkan oleh gangguan vaskularisasi terjadi karena kerusakan pembuluh darah intrarenal yang berakibat penurunan LFG dan kematian jaringan akibat penurunan perfusi ginjal.

Klasifikasi gagal ginjal akut menurut The Acute Dialysis Quality Initiations Group (Roesli R, 2007) ditampilkan pada **Tabel 2.1** sebagai berikut :

Tabel 2.1 Klasifikasi gagal ginjal akut

Kategori	Peningkatan Kadar Serum Kreatinin	Penurunan Laju Filtrasi Glomerulus	Kriteria Urine Output
Risk	>1,5 kali nilai dasar	>25% nilai dasar	<0,5 mL/kg/jam, >6 jam
Injury	>2,0 kali nilai dasar	>50% nilai dasar	<0,5 mL/kg/jam, >12 jam
Failure	>3,0 kali nilai dasar	>75% nilai dasar	<0,3 mL/kg/jam, >24 jam
Loss	Penurunan fungsi ginjal menetap selama lebih dari 4 minggu		
End stage	Penurunan fungsi ginjal menetap selama lebih dari 3 bulan		

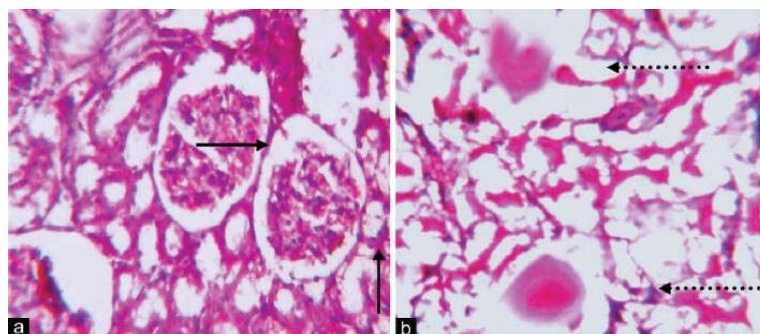
Patofisiologi terjadinya gagal ginjal akut akibat iskemia atau toksisitas yaitu iskemia menyebabkan perubahan perfusi renal akibat hilangnya autoregulasi dan peningkatan vasokonstriksi renal, tubulus renalis tidak berfungsi, kematian sel akibat apoptosis dan nekrosis, kematian sel karena obstruksi intratubuler, perubahan metabolisme akibat abnormalitas transpor renalis sebagai awal terjadinya abnormalitas pada keseimbangan tubuloglomerular akibat inflamasi yang menyebabkan inflamasi interstitial dan kongesti sehingga menyebabkan sepsis pada ginjal (Bonventre dan Weinberg, 2003).



Gambar 2.2 Histopatologi normal ginjal pewarnaan *Hematoxylin eosin* (HE)

Keterangan : ➡ Glomerulus
 ➡ Tubulus proksimal
 ➡ Tubulus distal

Pada bagian korteks ginjal menunjukkan tiga struktur utama nefron yaitu glomerulus, tubulus proksimal dan tubulus distal. Tubulus proksimal memiliki lapisan epitel kubus selapis di bagian lumen yang banyak mikrovili (*brush border*) di setiap selnya. Fungsi dari mikrovili adalah untuk memperbesar area penyerapan sehingga memaksimalkan fungsi tubulus proksimal dalam proses absorpsi dan sekresi. Pada tubulus distal, sel epitel penyusunnya di bagian lumen memiliki sedikit mikrovili berbentuk kubus selapis yang lebih pipih dan kecil daripada sel-sel di tubulus proksimal (Junqueira and Carneiro, 2007)



Gambar 2.3 Gagal ginjal akut akibat induksi gliserol. (a) Ginjal tikus normal dengan glomerulus utuh dan sel tubular normal, (b) Ginjal tikus menunjukkan glomerulus pecah dan adanya vakuolisasi sel tubular (Pal Amrit *et al.*, 2011)

2.4 Kreatinin Serum

Kreatinin merupakan bentuk sampingan produk energi katabolisme otot yang berasal dari penguraian kreatin fosfat otot. Kreatinin disintesis di hati dan terdapat pada hampir semua otot rangka. Jumlah dari produksi kreatinin sebanding dengan masa otot. Penguraian fosfat kreatinin didistribusikan dalam cairan tubuh, hampir sepenuhnya bebas disaring di glomerulus, tidak diserap oleh tubulus ginjal dan mengalami sekresi tubular (Guyton and Hall, 2006; Lefebvre, 2011). Kreatinin memiliki ukuran molekul lebih besar daripada urea dan tidak permeabel terhadap membran tubulus, sehingga molekul kreatinin yang telah difiltrasi oleh glomerulus hampir tidak ada yang diabsorpsi kembali oleh tubulus (Guyton and Hall, 2006). Perubahan kadar kreatinin serum diakibatkan oleh gangguan fungsi ginjal, peningkatan dan penurunan *cardiac output* dan LFG, kerusakan otot dalam jumlah besar serta diet tinggi protein (Salasia dan Hariono, 2014).

Kreatinin merupakan produk penguraian kreatin yang merupakan turunan dari asam amino yang berasal dari makanan berprotein tinggi dan disintesis di hati dari asam amino argisin, glisin dan metionin. Kreatin digunakan oleh otot untuk membentuk fosfokreatin yang merupakan senyawa fosfat berenergi tinggi. Kemudian fosfokreatin dipecah untuk menyediakan cadangan energi (ATP) oleh enzim katalase kreatin kinase. Sejumlah kreatin dalam prosesnya diekskresikan oleh ginjal secara ireversibel menjadi kreatinin (Kerr, 2002). Pengukuran kadar kreatinin serum dapat menggambarkan kondisi ginjal yang mengalami gangguan fungsi ginjal yang disebabkan

ekskresi kreatinin menurun dan terjadi peningkatan di dalam darah (Suwaidi *et al.*, 2002). Kadar normal dari kreatinin serum pada tikus adalah 0,2-0,8 mg/dL (Meyer, 2004).

2.5 Gliserol

Gliserol adalah suatu trihidroksi alkohol yang terdiri dari tiga atom karbon. Jadi tiap karbon mempunyai gugus –OH. Satu molekul gliserol dapat mengikat satu, dua, tiga molekul asam lemak dalam bentuk eter yang disebut monogliserida, digliserida dan trigliserida. Gliserol merupakan senyawa gliserida paling sederhana dengan hidroksil yang bersifat hidrofilik dan higroskopik. Gliserol larut baik dalam air dan tidak larut dalam eter. Sifat fisik dari gliserol antara lain yaitu cairan yang tidak berwarna, tidak berbau, dan cairan kental dengan rasa yang manis (Poedjiadi, 2006). Gliserol memiliki kelarutan yang baik terhadap air. Karakteristik gliserol ditampilkan pada **Tabel 2.2** berikut :

Tabel 2.2 Karakterisasi Gliserol

Parameter	Nilai/Karakteristik
Nomor registrasi CAS	56-81-5
Rumus Formula	$C^3H^8O^3$
Bobot Molekul (mol^{-1})	92,1
Fasa	Cair
Warna	Tidak berwarna

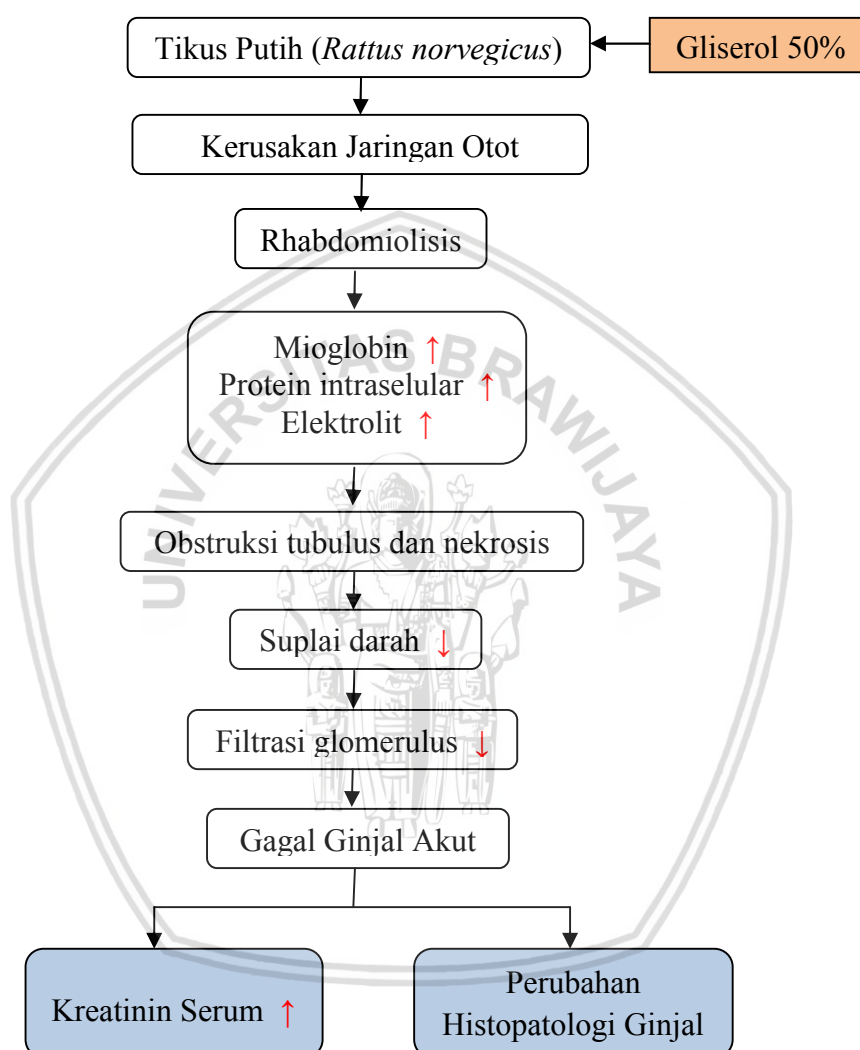
Struktur molekul dari gliserol adalah $C_3H_8O_3$ dengan tiga gugus hidroksil. Gliserol merupakan komponen yang menyusun berbagai macam lipid, termasuk trigliserida. Gliserol alami pada dasarnya diperoleh sebagai produk samping dalam produksi asam lemak, ester lemak atau sabun dari

minyak atau lemak. Gliserol cepat diserap dalam usus dan lambung, didistribusikan ke ruang ekstraseluler dan diekskresikan melalui ginjal.

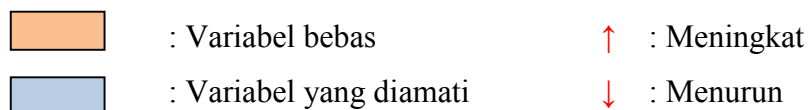
Pemberian gliserol 50% secara intramuskular sebanyak 8-10 mL/kg BB merupakan sebuah metode standar untuk merangsang gagal ginjal akut (Savic *et al.*, 2002). Gagal ginjal akut ditandai dengan adanya mioglobinuria, nekrosis tubulus dan peningkatan vasokonstriksi ginjal. Mekanisme patogenik dalam gagal ginjal akibat gliserol meliputi cedera iskemik, nefrotoksisitas tubular yang disebabkan oleh mioglobin, dan tindakan ginjal sitokin yang dilepaskan setelah rhabdmiolisis (Wolfert *et al.*, 1999). Kelainan yang diketahui menyebabkan rhabdmiolisis meliputi disfungsi otot intrinsik (termasuk trauma, luka bakar, dan aktivitas fisik yang berlebihan), gangguan metabolik, hipoksia, obat-obatan, racu, infeksi, suhu ekstrim, dan gangguan idiopatik (Vanholder *et al.*, 2000). Rhabdmiolisis merupakan sindrom yang melibatkan kerusakan otot rangka yang dapat menyebabkan mioglobin, protein intraseluler dan elektrolit terlepas ke sirkulasi.

BAB III KERANGKA KONSEP DAN HIPOTESIS PENELITIAN

3.1 Kerangka Konsep



Keterangan :



Metode standar induksi gliserol yang menyebabkan gagal ginjal akut adalah dengan pemberian gliserol 50% secara intramuskular sebanyak 8-10

mL/kg BB pada hewan coba tikus (*Rattus norvegicus*). Gliserol diinjeksikan secara intrauskular pada musculus gastrocnemius dengan volume dibagi rata antara kedua kaki belakang.

Gagal ginjal akut yang disebabkan oleh induksi gliserol dapat menyebabkan rhabdomyolisis. Rhabdomyolisis merupakan sindrom yang mengacu pada pemecahan otot skeletal karena cedera fisik, biologis atau toksik yang menyebabkan kebocoran isi otot (seperti mioglobin, protein intraseluar dan elektrolit) ke dalam sirkulasi. Mioglobin disaring secara normal pada glomerulus dan ketika mioglobin keluar dalam jumlah yang berlebih dapat mengakibatkan terjadinya gagal ginjal akut.

Gagal ginjal akut ditandai dengan adanya mioglobinuria, nekrosis tubular dan peningkatan vasokonstriksi ginjal. Mekanisme patogenik yang terlibat dalam gagal ginjal akibat gliserol adalah cedera iskemik, nefrotoksisitas tubular yang disebabkan oleh mioglobin dilepaskan setelah rhabdomyolisis. Kelainan yang menyebabkan rhabdomyolisis meliputi disfungsi otot intrinsik (trauma, luka bakar, dan aktivitas fisik yang berlebihan), gangguan metabolik, hipoksia, obat-obatan, racun, infeksi, suhu ekstim dan gangguan idiopatik. Kejadian rhabdomyolisis yang menginduksi gagal ginjal disebabkan oleh terdepositnya mioglobin pada ginjal sehingga menyebabkan obstruksi pada tubulus dan nekrosis yang disertai adanya vasokonstriksi ginjal.

Rhabdomyolisis dapat menginduksi gagal ginjal akibat dari berkurangnya suplai darah ke glomerulus, penurunan filtrasi glomerulus,

kerusakan epitel tubulus, dan obstruksi tubulus oleh sisa mioglobin. Mekanisme patofisiologis rhabdomyolisis menginduksi gagal ginjal akut yaitu dengan penyerapan cairan dalam otot yang terluka menginduksi penurunan volume cairan dalam sirkulasi dan menyebabkan aktivasi renin-angiotensin, saraf simpatik yang berpengaruh terhadap terjadinya vasokonstriksi ginjal.

Gagal ginjal akut ditandai dengan adanya peningkatan kadar kreatinin dan perubahan histopatologi ginjal. Peningkatan kadar kreatinin kemungkinan disebabkan karena adanya peningkatan dari massa otot dan terjadinya penurunan dari fungsi ginjal akibat efek toksik dari senyawa gliserol yang diinjeksikan. Penurunan dari fungsi ginjal ini akan mengakibatkan perubahan terhadap histopatologi dari ginjal tersebut.

3.2 Hipotesis Penelitian

Berdasarkan kerangka konsep yang telah ada maka hipotesis yang dapat diajukan yaitu pemberian induksi gliserol 50% menyebabkan peningkatan kadar kreatinin serum dan perubahan histopatologi ginjal pada tikus putih (*Rattus norvegicus*) model gagal ginjal akut.

BAB IV METODE PENELITIAN

4.1 Waktu dan Tempat Penelitian

Penelitian ini dilaksanakan pada bulan Juni 2015– Juli 2015 di Laboratorium Biosains Universitas Brawijaya (UB) Malang, pemeriksaan kreatinin dilakukan di Laboratorium Patologi Klinik Fakultas Kedokteran Universitas Brawijaya (UB) Malang, pemeriksaan histopatologi ginjal dilakukan di Laboratorium Patologi Anatomi Fakultas Kedokteran Universitas Brawijaya (UB) Malang.

4.2 Alat dan Bahan

Alat yang digunakan dalam penelitian ini antara lain kandang metabolisme, kandang plastik (bak plastik) dengan tutup kawat beralas sekam, botol minum tikus, tempat pakan tikus, timbangan digital, spuit, sarung tangan, masker, kapas, tissue, plastik seal, pot sampel, mikromehatokrit, mikropipet, sentrifus, dissecting set, papan bedah, jarum pentul, tabung venoject non EDTA, kertas label, spidol.

Bahan yang digunakan dalam penelitian ini antara lain hewan coba tikus (*Rattus norvegicus*) jantan strain *Wistar* umur 8-12 minggu dengan rata-rata berat badan 150-200 gram, pakan *BR-I*, air minum, alkohol, aquades pro injection, ketamine, gliserol murni, buffer formalin 10%, NaCl fisiologis.

4.3 Tahapan Penelitian

4.3.1 Sampel Penelitian

Hewan coba yang digunakan adalah tikus putih (*Rattus norvegicus*) strain *Wistar*, jenis kelamin jantan, umur 8-12 minggu dengan berat badan rata-rata 150-200 gram, kondisi sehat (berambut cerah, aktivitas baik, tidak ada abnormalitas anatomis, dan nafsu makan baik) dan belum pernah digunakan pada penelitian apapun. Estimasi besar sampel dihitung berdasarkan rumus Kusriningrum (2008) sebagai berikut :

$$t(n-1) \geq 15$$

$$5(n-1) \geq 15$$

$$5n - 5 \geq 15$$

$$5n \geq 20$$

$$n \geq 4$$

Keterangan :

t = jumlah kelompok perlakuan

n = jumlah ulangan yang diperlukan

Berdasarkan perhitungan tersebut, maka dengan adanya 5 kelompok perlakuan diperlukan jumlah ulangan paling sedikit 4 kali dalam setiap kelompok, sehingga dibutuhkan 20 ekor hewan coba.

4.3.2 Pembagian Kelompok Penelitian

Hewan coba tikus yang digunakan sebanyak 20 ekor, dimana dibagi menjadi 5 kelompok perlakuan dan masing-masing perlakuan terdiri dari 4 ekor tikus. Pembagian kelompok perlakuan dijelaskan pada **Tabel 4.1**

Tabel 4.1 Kelompok Perlakuan

No.	Kelompok	Perlakuan
1.	Kelompok 1 (Kontrol negatif)	Diinduksi aquades steril
2.	Kelompok 2 (Kontrol positif)	Diinduksi gliserol 50%, kreatinin dan ginjal diambil pada jam ke-1
3.	Kelompok 3	Diinduksi gliserol 50%, kreatinin dan ginjal diambil pada jam ke-6
4.	Kelompok 4	Diinduksi gliserol 50%, kreatinin dan ginjal diambil pada jam ke-12
5.	Kelompok 5	Diinduksi gliserol 50%, kreatinin dan ginjal diambil pada jam ke-24

4.3.3 Rancangan Penelitian

Pada penelitian ini, semua kelompok perlakuan diaklimatisasi selama 1 minggu. Pada kelompok 1, hewan coba diinjeksi dengan aquades steril sebanyak 10 mL/kg BB secara intramuskular. Sedangkan pada kelompok 2,3,4 dan 5, hewan coba diinjeksi dengan gliserol 50% sebanyak 10 mL/kg BB secara intramuskular setelah 12 jam pasca puasa.

4.3.4 Variabel Penelitian

Adapun variabel yang diamati dalam penelitian ini adalah :

Variabel bebas : pemberian induksi gliserol 50% sebanyak 10 mL/kg

Variabel tergantung : gambaran kadar kreatinin dan histopatologi ginjal

Variabel kendali : umur tikus, berat badan tikus, jenis kelamin tikus, dan pakan tikus

4.4 Prosedur Kerja

4.4.1 Persiapan Hewan Coba

Hewan coba dibagi menjadi lima kelompok perlakuan dengan setiap kelompok perlakuan terdiri dari 4 ekor tikus. Hewan coba diberi ransum

pakan dengan komposisi disusun berdasarkan standar *Association of Analytical Communities* (AOAC) (2005) yaitu mengandung karbohidrat, protein 10%, lemak 3%, vitamin dan air 12%. Hewan coba yang digunakan adalah tikus putih (*Rattus norvegicus*) strain *Wistar* jantan dengan berat 150-200 gram dan berumur 8-12 minggu. Jumlah keseluruhan hewan coba tikus yang digunakan adalah 20 ekor dan dibagi menjadi 2 kelompok perlakuan dengan kelompok kontrol sebanyak 4 ekor tikus dan kelompok perlakuan sebanyak 16 ekor tikus.

Kandang tikus berukuran 50x40x20 cm dengan jumlah sesuai dengan jumlah tikus yang digunakan. Kandang terbuat dari plastik dengan tutup dari rangka kawat. Kandang tikus berlokasi pada tempat yang bebas dari suara ribut dan terjaga dari asap serta polutan lainnya. Lantai kandang mudah dibersihkan dan disanitasi. Suhu optimum ruangan untuk tikus adalah 22-24°C dan kelembaban udara 50-60% dengan ventilasi yang cukup.

4.4.2 Prosedur Induksi Gagal Ginjal Akut dengan Gliserol 50%

Tikus putih (*Rattus norvegicus*) terlebih dahulu diadaptasikan dengan kondisi kandang dan pakan selama 1 minggu sebelum mendapat perlakuan. Pakan yang diberikan untuk tikus putih ini adalah pakan standart BR-1 dengan komposisi protein kasar 21-23%, lemak kasar 5%, serat kasar 5%, kadar abu 7%, kalsium 0,9%, fosfor 0,6%, dan air 13%. Masa induksi gagal ginjal akut pada tikus putih adalah sekali induksi. Untuk induksi gliserol 50% diperoleh dari perbandingan gliserol murni dan aquades pro

injection dengan perbandingan 1:1. Induksi gliserol 50% dilakukan secara intramuskular sebanyak 10 mL/kg BB (Savic, 2002).

4.4.3 Pengambilan Kreatinin Serum

Pengambilan kreatinin serum dilakukan pada setiap kelompok hewan coba. Kelompok 1 sebagai kelompok kontrol yang diinjeksi dengan aquades steril sebanyak 10 mL/kg BB secara intramuskular dan kelompok 2 sebagai kelompok yang diinduksi gagal ginjal akut dengan gliserol 50% sebanyak 10 mL/kg BB diinjeksi secara intramuskular pada musculus gastrocnemius. Pengambilan darah pada tikus kelompok kontrol dilakukan pada jam ke-1, sedangkan pada tikus kelompok perlakuan dilakukan pada jam ke-1, ke-6, ke-12, ke-24 setelah induksi ketamine sebagai tindakan eutanasi yang kemudian darah diambil melalui jantung (intrakardia). Sampel darah yang terkoleksi dimasukkan ke dalam tabung venoject non EDTA. Setelah itu sampel darah disentrifus pada 3000 rpm selama 10-15 menit untuk mendapatkan serumnya, selanjutnya serum dipisah ke dalam tabung eppendorf. Serum digunakan sebagai analisis terhadap kadar kreatinin serum (Adewale *et al.*, 2014).

4.4.4 Pengukuran Kadar Kreatinin

a. Reagen Kreatinin

Terdapat reagen A yang berisi *sodium hydroxide* 0,4 mol/L dan detergen. Reagen B berisi *picric acid* 25 mmol/L dan Standart Kreatinin berisi 2 mg/dL (177 μ mol/L) (Biosystem, 2014).

Working reagent dapat dibuat dengan mencampurkan reagen A dan reagen B dengan volume yang sebanding, kemudian stabil pada suhu 2-8°C selama 1 bulan (Biosystem, 2014). Adapun komposisi reagen untuk mengukur kadar kreatinin pada **Lampiran 4**.

b. Prosedur Pengukuran

Tabel 4.2 Komposisi masing-masing tabung berlabel uji kadar kreatinin serum (Biosystem, 2014)

<i>Working Reagent</i>	1,0 mL
Standart/Sampel	0,1 mL

Dilakukan pipeting ke dalam *cuvet* berlabel, kemudian di bawa *working reagent* dan photometer pada suhu 37°C. Dicampur *working reagent* dengan Standart atau Sampel ke dalam *cuvet*, kemudian *cuvet* tersebut dimasukkan ke dalam photometer, lalu dimulai penghitungan waktu menggunakan *stopwatch*. Dicatat absorbansinya pada 500 nm setelah 30 detik (A1) dan setelah 90 detik (A2) (Biosystem, 2014).

Setelah prosedur pengukuran absorbansi, konsentrasi kreatinin pada sampel akan dikalkulasikan menggunakan ruus (Biosystem, 2014) :

$$\frac{(A_2 - A_1) \text{ Sampel}}{(A_2 - A_1) \text{ Standar}} \times C_{\text{Standar}} \times \text{Sample dilution factor} - \text{Corrective Factor}^{4,5,6} = C$$

Apabila Standar Kreatinin yang tersedia telah digunakan untuk kalibrasi maka dapat menggunakan rumus berikut :

	Serum dan plasma	
	<i>Jaffe non Compansated</i>	<i>Jaffe Compansated</i>
$\frac{A_2 - A_1) \text{ Sampel}}{(A_2 - A_1) \text{ Standar}}$	x 2] = mg/dL	x 2] – 0,37 = mg/dL
	x 177] = mg/dL	x 177] – 33 = mg/dL

4.4.5 Pengambilan Organ Ginjal Tikus

Langkah awal yang dilakukan untuk pengambilan organ ginjal tikus yaitu dengan cara tikus dieutanasi terlebih dahulu dengan cara disuntik ketamine 0,05-0,1 cc/ekor secara intramuskular. Setelah itu diambil darah dari jantung kemudian dilakukan dislokasi pada leher dan nekropsi. Setelah itu tikus diletakkan rebah dorsal. Kemudian dilakukan nekropsi pada rongga abdomen. Kemudian organ ginjal dibilas dengan NaCl-fisiologis. Setelah itu dimasukkan dalam pot sampel yang berisi larutan buffer formalin 10%. Pengambilan organ ginjal dilakukan untuk pembuatan preparat histopatologi dengan menggunakan pewarnaan *Hematoxylin Eosin* (HE).

4.4.6 Pembuatan Preparat Organ Ginjal

Tahapan pembuatan preparat histopatologi dimulai dengan fiksasi ginjal yaitu dengan merendam organ ginjal dalam *Buffer Neutral Formalin* (BNF) 10% selama 24 jam, kemudian dipotong (*trimming*) dengan ukuran 2x1x0,5cm agar dapat dimasukkan ke dalam kotak untuk diproses dalam *tissue processor*. Tahap selanjutnya ginjal dimasukkan ke dalam etanol 70%, etanol 80%, etanol 90%, *xylol* I dan II masing-masing selama 2 jam. Selanjutnya dimasukkan ke dalam parafin cair dengan suhu 56°C selama 2 jam. Jaringan kemudian diambil dengan pinset dan diblok menggunakan parafin blok yang berukuran sesuai dengan tempat blok *microtome* dengan ketebalan 4-5µm. Jaringan yang terpotong direndam pada *water bath* dengan suhu 40°C, kemudian diambil dengan *object glass*. Selanjutnya dikeringkan dalam suhu kamar 26-27°C. Dan preprat siap diwarnai dengan

pewarnaan *Hematoxylin eosin* (HE) (Wati, dkk., 2013). Adapun tahapan pembuatan preparat histopatologi dijelaskan pada **Lampiran 4**.

4.4.7 Pengamatan Preparat Ginjal

Pengamatan preparat ginjal dilakukan dengan menggunakan mikroskop cahaya *Olympus* BX-51 dengan perbesaran 100x dan 400x. Adapun pengamatan histopatologi ginjal dilakukan pada bagian glomerulus dan tubulus.

4.4.8 Analisa Data

Pada penelitian ini, analisa data yang diperoleh adalah data kuantitatif dan data kualitatif. Data kuantitatif meliputi pemeriksaan kadar kreatinin yang dianalisis menggunakan program *Statistical Product of Service Solution* (SPSS) 17.0 dengan menggunakan uji sidik ragam one way ANOVA (anaysis of variance) dan dilanjutkan uji Beda Nyata Jujur (BNJ) atau Tukey dengan $\alpha = 5\%$. Sedangkan data kualitatif meliputi histopatologi ginjal yang dianalisis secara deskriptif dengan membandingkan antara kelompok kontrol dengan kelompok perlakuan.

BAB V HASIL DAN PEMBAHASAN

5.1 Perubahan Kadar Kreatinin pada Kejadian Gagal Ginjal Akut Akibat Induksi Gliserol Pada Hewan Coba Tikus (*Rattus norvegicus*)

Kreatinin merupakan senyawa dari hasil metabolisme pembentukan ATP dari kreatin fosfat yang terdapat di dalam sel otot. Kreatinin kemudian diekskresikan oleh ginjal melalui urin. Kreatinin mempunyai sensitifitas yang lebih tinggi untuk mengetahui fungsi ginjal karena hampir tidak ada yang direabsorpsi kembali oleh tubulus. Pengukuran kreatinin dapat menggambarkan kondisi ginjal yang mengalami gangguan fungsi ginjal yang disebabkan oleh ekskresi kreatinin yang menurun dan terjadi peningkatan di dalam darah. Pengukuran kadar kreatinin serum dalam penelitian ini dengan menggunakan metode *spektrofotometri* dengan panjang gelombang (λ) 500 nm. Hasil pengukuran kadar kreatinin serum pada kelompok perlakuan dianalisis secara statistik dengan uji *one way ANOVA* dan dilanjutkan dengan uji Beda Nyata Jujur (BNJ) atau *Tukey* dengan $\alpha = 5\%$. Hasil analisis tersebut ditunjukkan pada **Tabel 5.1** sebagai berikut :

Tabel 5.1 Kadar Kreatinin Serum Tikus Pada Kelompok Perlakuan

Kelompok perlakuan	Kreatinin (mg/dL) (mean \pm SD)	Peningkatan terhadap kontrol negatif (%)
Kel. 1 (Kontrol negatif)	0,70 \pm 0,08 ^a	-
Kel. 2 (Kontrol positif pada jam ke-1)	1,75 \pm 0,29 ^b	60
Kel. 3 (Kontrol positif pada jam ke-6)	1,87 \pm 0,48 ^b	62,67
Kel. 4 (Kontrol positif pada jam ke-12)	2,87 \pm 0,63 ^c	75,65
Kel. 5 (Kontrol positif pada jam ke-24)	5,00 \pm 0,41 ^d	86

Keterangan : Notasi berbeda menunjukkan adanya perbedaan yang signifikan ($p < 0,05$) antar perlakuan.

Hasil yang diperoleh dari data **Tabel 5.1** di atas, menunjukkan adanya peningkatan kadar kreatinin secara signifikan ($p < 0,05$). Hasil analisa statistik dengan uji *one way* ANOVA kemudian dilanjutkan dengan uji Beda Nyata Jujur (BNJ) atau *Tukey* dengan $\alpha = 5\%$. Kelompok 2 kontrol positif pada jam ke-1 berbeda nyata dengan kelompok 1 kontrol negatif, terjadi peningkatan kadar kreatinin yang signifikan pada kelompok 2. Kelompok 3 kontrol positif pada jam ke-6 berbeda nyata dengan kelompok 1 kontrol negatif dan kelompok 2 kontrol positif pada jam ke-1, terjadi peningkatan kadar kreatinin yang signifikan pada kelompok 3. Kelompok 4 kontrol positif pada jam ke-12 berbeda nyata dengan kelompok 1 kontrol negatif, terjadi peningkatan yang signifikan pada kelompok 4. Kelompok 5 kontrol positif pada jam ke-24 berbeda nyata dengan kelompok 1 kontrol negatif, terjadi peningkatan kadar kreatinin yang signifikan pada kelompok 5.

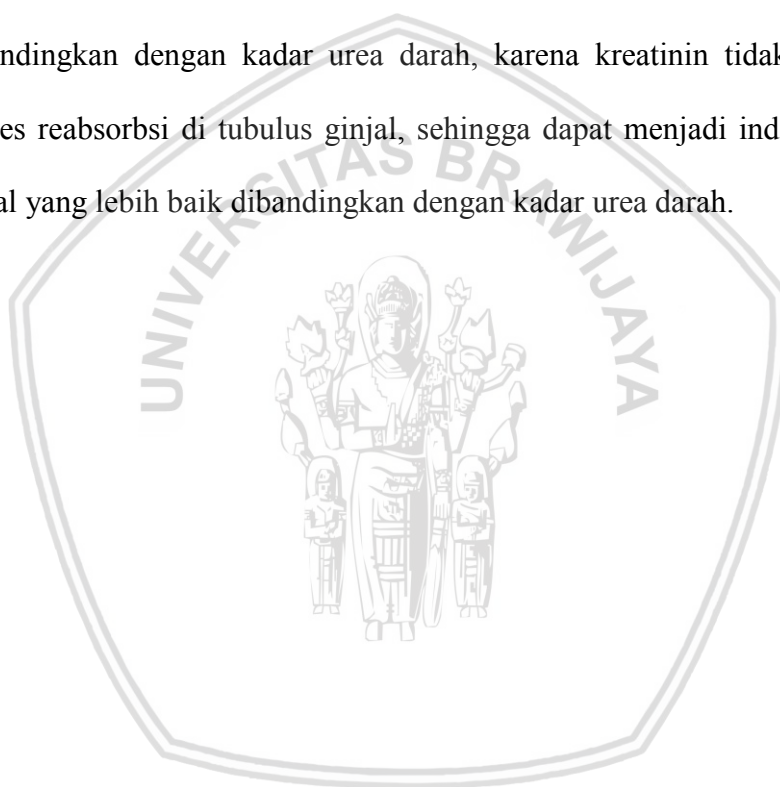
Kelompok 1 (kontrol negatif) menunjukkan nilai rata-rata kadar kreatinin sebesar $0,70 \pm 0,08$ mg/dL. Adanya kadar kreatinin pada kelompok 1 digunakan sebagai perbandingan antar kelompok perlakuan. Kadar kreatinin serum digunakan sebagai standar laju filtrasi glomerulus (LFG). Kadar normal kreatinin pada tikus adalah 0,2-0,8 mg/dL (Meyer, 2004). Terjadi penurunan LFG apabila kadar kreatinin meningkat dalam darah.

Kelompok 2 (kontrol positif pada jam ke-1) menunjukkan rata-rata kadar kreatinin sebesar $1,75 \pm 0,29$ mg/dL. Kelompok 3 (kontrol positif pada jam ke-6) menunjukkan rata-rata kadar kreatinin sebesar $1,87 \pm 0,48$ mg/dL. Kelompok 4 (kontrol positif pada jam ke-12) menunjukkan rata-rata kadar

kreatinin sebesar $2,87 \pm 0,63$ mg/dL. Sedangkan pada kelompok 5 (kontrol positif pada jam ke-24) menunjukkan rata-rata kadar kreatinin sebesar $5,00 \pm 0,41$ mg/dL. Hasil uji statistik (*One Way ANOVA*) pada **Lampiran 6** menggunakan SPSS 17.0. Pada kelompok 2, kelompok 3, kelompok 4 dan kelompok 5 memiliki peningkatan kadar kreatinin serum secara berturut-turut sebesar 60%; 62,67%; 75,65 dan 86%. Peningkatan kadar kreatinin yang signifikan pada ginjal tikus yang diinduksi gliserol 50% menunjukkan adanya indikasi gangguan fungsi ginjal. Hal ini disebabkan karena hilangnya kemampuan ginjal untuk mempertahankan homeostasis. Peningkatan kadar kreatinin serum dapat disebabkan oleh kerusakan ginjal yang terutama disebabkan oleh gangguan filtrasi glomerulus, nekrosis tubulus akut, dehidrasi dan gagal ginjal (Wahjuni dan Bijanti, 2006).

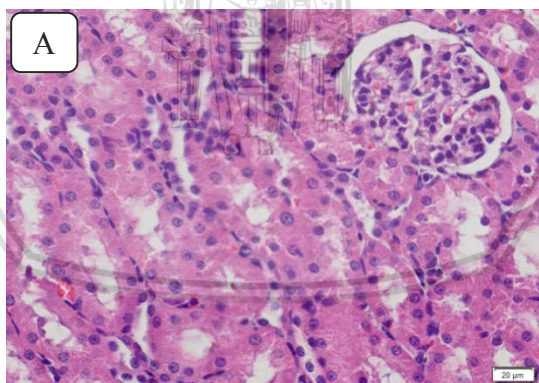
Hasil dari kadar kreatinin yang didapatkan seperti pada **Tabel 5.1** menunjukkan hewan coba tikus (*Rattus norvegicus*) mengalami peningkatan kadar kreatinin pada jam ke-1, jam ke-6, jam ke-12 dan jam ke-24, tetapi yang menunjukkan hewan coba mengalami gagal ginjal akut yaitu pada jam ke-12 dan jam ke-24. Hal ini dikarenakan hewan coba tikus yang mengalami gagal ginjal akut menunjukkan kenaikan sebanyak 3 kali lipat dari nilai normal kadar kreatinin. Hal ini sesuai dengan klasifikasi gagal ginjal akut menurut Roesli R (2007) yang menjelaskan bahwa peningkatan kadar serum kreatinin gagal ginjal akut lebih dari 3 kali nilai dasar (nilai normal) dari kadar kreatinin.

Kreatinin merupakan produk akhir dari metabolisme kreatin yang ada di dalam sel otot. Kreatinin secara metabolik merupakan komponen yang bersifat tidak aktif yang kemudian berdifusi ke dalam plasma untuk diekskresikan oleh ginjal ke dalam urin. Menurut Wientarsih *et al*, (2012), bahwa kreatinin diekskresikan seluruhnya ke dalam urin oleh ginjal. Kreatinin darah lebih sensitif dalam mendeteksi adanya kerusakan ginjal dibandingkan dengan kadar urea darah, karena kreatinin tidak mengalami proses reabsorpsi di tubulus ginjal, sehingga dapat menjadi indikator fungsi ginjal yang lebih baik dibandingkan dengan kadar urea darah.

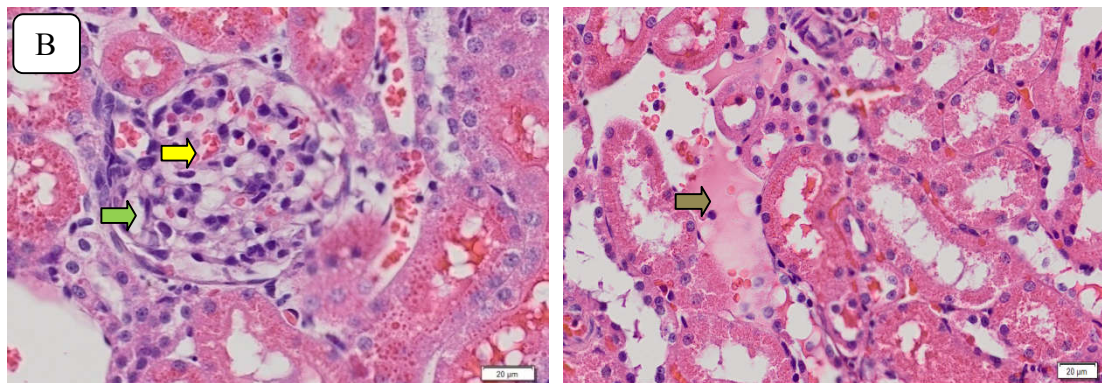


5.2 Perubahan Histopatologi Ginjal pada Kejadian Gagal Ginjal Akut Akibat Induksi Gliserol Pada Hewan Coba Tikus (*Rattus norvegicus*)




Pemeriksaan gambaran histopatologi dilakukan untuk mengetahui perubahan ginjal tikus yang diakibatkan dari induksi gliserol 50%. Pengamatan dilakukan secara kualitatif yang dianalisa secara deskriptif dengan membandingkan antara kelompok kontrol dan kelompok perlakuan. Hasil penelitian terhadap gambaran histopatologi ginjal tikus pada kejadian gagal ginjal akut akibat induksi gliserol 50% dengan pewarnaan *Hematoxylin Eosin* (HE). Hasil pengamatan pada ginjal tikus menunjukkan bahwa terdapat perbedaan pada setiap kelompok perlakuan (**Gambar 5.1**) dengan pengamatan menggunakan perbesaran 400x. Hasil pengamatan histopatologi ginjal tikus dapat dilihat pada **Gambar 5.1** sebagai berikut :

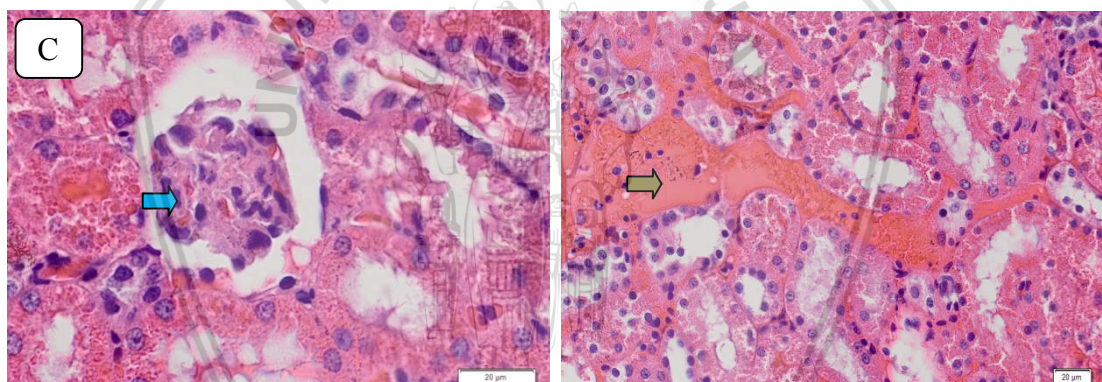


Gambar 5.1 (A) Gambaran histopatologi ginjal tikus kontrol negatif diinduksi aquades steril dengan pewarnaan HE. Perbesaran 400x.
Keterangan : glomerulus dan tubulus normal



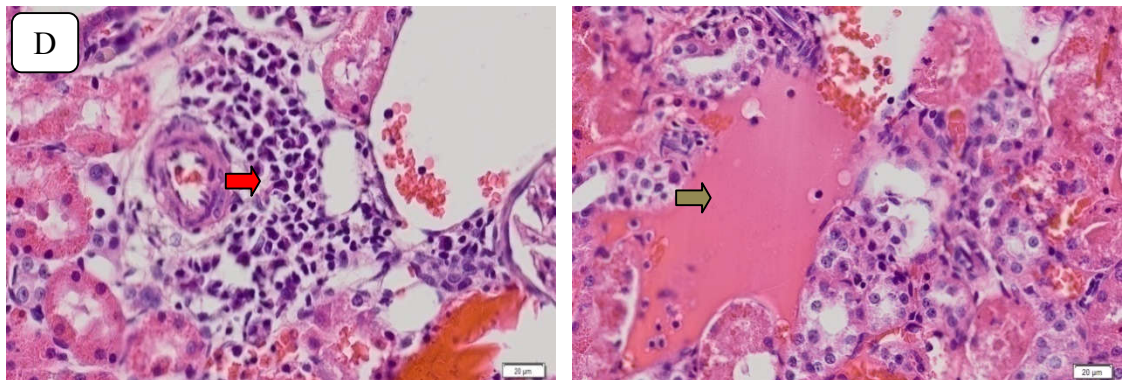
Gambar 5.1 (B) Gambaran histopatologi ginjal tikus kontrol positif diinduksi gliserol 50% pada jam ke-1 dengan pewarnaan HE. Perbesaran 400x.

Keterangan :
 Hemoragi pada glomerulus
 Degenerasi lemak pada glomerulus
 Nekrosis liquefaktif



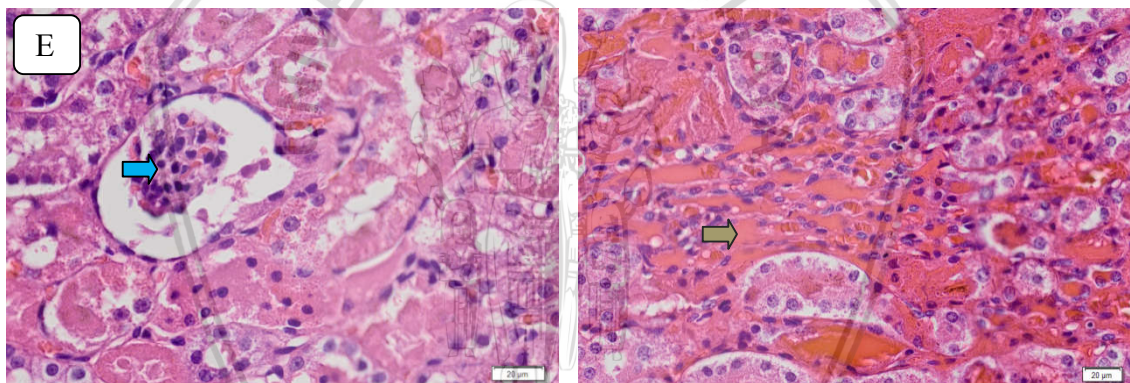
Gambar 5.1 (C) Gambaran histopatologi ginjal tikus kontrol positif diinduksi gliserol 50% pada jam ke-6 dengan pewarnaan HE. Perbesaran 400x.

Keterangan :
 Atrofi glomerulus
 Nekrosis liquefaktif



Gambar 5.1 (D) Gambaran histopatologi ginjal tikus kontrol positif diinduksi gliserol 50% pada jam ke-12 dengan pewarnaan HE. Perbesaran 400x.

Keterangan :  Inflamasi interstitial
 Nekrosis liquefaktif



Gambar 5.1 (E) Gambaran histopatologi ginjal tikus kontrol positif diinduksi gliserol 50% pada jam ke-24 dengan pewarnaan HE. Perbesaran 400x.

Keterangan :  Atrofi glomerulus
 Nekrosis liquefaktif

Hasil pengamatan gambaran histopatologi tikus (*Rattus norvegicus*) kelompok kontrol negatif (**Gambar 5.1 A**) menunjukkan bahwa tidak terjadi perubahan patologi. Pada gambar tersebut menunjukkan glomerulus normal dan kompak dengan inti sel dan sitoplasma. Tubulus proksimal dan tubulus distal yang terlihat normal. Pada kapsula bowman yang tersusun dari sel

epitel pipih selapis terlihat jelas dan utuh serta terdapat Bowman's space. Menurut Junqueira and Carneiro (2007), glomerulus terbungkus oleh kapsula bowman dan membentuk *urinary space*, tubulus proksimal dengan penyusun utama sel epitel kubus selapis dengan mikrovili rapat di bagian lumen, dan tubulus distal dengan lapisan penyusun utama sel epitel kubus selapis dengan mikrovili yang jarang.

Kelompok kontrol positif (**Gambar 5.1 B**) pada jam ke-1 menunjukkan adanya hemoragi, degenerasi lemak pada glomerulus dan nekrosis liquefaktif. Adanya hemoragi dapat disebabkan karena adanya zat toksik yaitu gliserol yang masuk ke dalam tubuh yang dapat merusak pembuluh darah kapiler sehingga sel darah keluar dari pembuluh darah dan menyebabkan hemoragi. Kemudian degenerasi lemak terjadi akibat adanya akumulasi intraseluler lemak yang disebabkan karena peningkatan produksi asam lemak dan berkurangnya oksidasi dari asam lemak. Hal ini disebabkan karena adanya timbunan abnormal dari trigliserida yang ditandai dengan adanya vakuola lemak di dalam glomerulus. Degenerasi lemak menunjukkan adanya gangguan biokimiawi sel yang disebabkan karena metabolisme abnormal dan zat kimia yang toksik. Nekrosis liquefaktif merupakan mencairnya jaringan akibat dari lisisnya enzimatik sel-sel yang mati. Hal ini dapat terlihat adanya massa tubulus yang mencair. Hal ini dikarenakan gliserol yang masuk ke dalam sirkulasi darah bercampur dengan air sehingga membentuk ikatan hidrogen dengan air sehingga mengurangi aktifitas air

dalam tubuh kemudian larutan enzim tersebut akan cepat kehilangan aktifitasnya.

Kelompok kontrol positif (**Gambar 5.1 C**) pada jam ke-6 menunjukkan terjadinya atrofi glomerulus dan nekrosis liquefaktif pada epitel tubulus. Atrofi ditandai dengan mengecilnya *glomerular tuft*. Kerusakan glomerulus yang parah dapat mengganggu sistem vaskular peritubular dan berpotensi mengalirkan zat racun ke tubuli. Sebaliknya, kerusakan yang parah pada tubuli akibat peningkatan tekanan intraglomerulus menyebabkan terjadinya atrofi glomerulus. Atrofi glomerulus ditandai dengan adanya ruang antara glomerulus dan kapsula Bowman yang semakin melebar. Nekrosis liquefaktif merupakan mencairnya jaringan akibat dari lisisnya enzimatis sel-sel yang mati. Hal ini disebabkan karena adanya gliserol yang masuk ke dalam sirkulasi darah yang kemudian berikatan dengan air dan menyebabkan terbentuknya ikatan hidrogen antara gliserol dengan air sehingga aktivitas enzim hilang.

Kelompok kontrol positif (**Gambar 5.1 D**) pada jam ke-12 menunjukkan adanya inflamasi interstitial dan nekrosis liquefaktif pada epitel tubulus. Inflamasi interstitial adalah peradangan yang ada di dalam jaringan ekstraseluler. Pengaruh dari radikal bebas yang tinggi pada membran sel tubulus akan menyebabkan terjadinya inflamasi. Penyebab perdarahan adalah adanya jejas (perubahan), seperti trauma, peradangan, atau erosineoplastik pada pembuluh darah yang menyebabkan keluarnya darah akibat pecahnya pembuluh darah. Nekrosis liquefaktif merupakan mencairnya jaringan akibat

dari lisisnya enzimatis sel-sel yang mati. Perubahan mikroskopis pada sel yang mengalami nekrosis liquefaktif terjadi pada sitoplasma dan organel – organel sel lainnya. Hal ini dikarenakan adanya ikatan antara gliserol dengan air yang membentuk ikatan hidrogen yang menyebabkan aktivitas dari enzim tersebut hilang.

Kelompok kontrol positif (**Gambar 5.1 E**) pada jam ke-24 menunjukkan adanya atrofi pada glomerulus dan nekrosis liquefaktif pada epitel tubulus. Atrofi glomerulus adalah suatu sel atau jaringan yang sebelumnya dalam ukuran normal kemudian mengecil akibat pengurangan jumlah darah yang terdapat pada glomerulus, yang menyebabkan penyusutan volume glomerulus, degenerasi tubulus yang menyebabkan sel mengalami sakit, proses nekrosis inti sel dan akumulasi sel radang (Ressang, 1994). Nekrosis liquefaktif merupakan mencairnya jaringan akibat lisisnya enzimatis sel-sel yang mati. Perubahan mikroskopis pada sel yang mengalami nekrosis liquefaktif terjadi pada sitoplasma dan organel – organel sel lainnya. Gliserol yang masuk dalam sirkulasi darah akan berikatan dengan air yang kemudian membentuk ikatan hidrogen yang menyebabkan hilangnya aktivitas dari enzim.

Gagal ginjal akut akibat induksi gliserol 50% dapat menyebabkan rhabdomyolisis. Rhabdomyolisis merupakan kerusakan otot rangka yang menyebabkan mioglobin, protein intraseluler dan elektrolit terlepas ke dalam sirkulasi darah. Terdepositnya mioglobin yang keluar dalam jumlah yang berlebih pada ginjal akan menyebabkan rhabdomyolisis. Rhabdomyolisis dapat

menginduksi gagal ginjal sebagai akibat dari berkurangnya suplai darah ke glomerulus, penurunan filtrasi glomerulus, kerusakan epitel tubulus dan obstruksi tubulus oleh sisa mioglobin (Bountaud dan Roberts, 2011).

Gagal ginjal akut ditandai oleh mioglobinuria, tubular nekrosis, dan peningkatan vasokonstriksi ginjal. Mekanisme patogenik yang terdapat dalam gagal ginjal yang diinduksi oleh gliserol antara lain cedera iskemik, nefrotoksisitas tubular yang disebabkan oleh mioglobin dan aksi ginjal sitokin yang dilepaskan setelah rhabdmiolisis (Curry, 1989). Sebagian besar gangguan yang diketahui menyebabkan rhabdmiolisis antara lain disfungsi otot intrinsik (termasuk trauma, luka bakar, penyakit otot intrinsik, dan aktivitas fisik yang berlebihan), gangguan metabolisme, hipoksia, obat-obatan, racun, infeksi, suhu ekstrim dan gangguan idiopatik (Vanholder *et al.*, 2000). Secara umum, komplikasi yang terkait dengan rhabdmiolisis yang menjadi penyebab gagal ginjal akut adalah sebesar 10-40%, 2-15% dari semua kasus gagal ginjal akut (Thiel *et al.*, 1997).

BAB VI KESIMPULAN DAN SARAN

6.1 Kesimpulan

Berdasarkan hasil penelitian yang telah dilakukan dapat diambil kesimpulan bahwa :

1. Adanya peningkatan kadar kreatinin serum pada kejadian gagal ginjal akut akibat induksi gliserol 50% pada hewan coba tikus (*Rattus norvegicus*) pada jam ke-1 hingga jam ke-24. Peningkatan kreatinin yang signifikan pada jam ke-12 dan jam ke-24 yang menunjukkan terjadinya gagal ginjal akut.
2. Adanya perubahan histopatologi ginjal pada kejadian gagal ginjal akut akibat induksi gliserol 50% pada hewan coba tikus (*Rattus norvegicus*) pada jam ke-1 hingga jam ke-24 berupa hemoragi pada glomerulus, degenerasi lemak pada glomerulus, atrofi glomerulus, inflamasi interstitial, dan nekrosis liquefaktif.

6.2 Saran

Diperlukan penelitian lebih lanjut untuk pemberian dosis gliserol yang menyebabkan gagal ginjal akut dan pengobatan atau terapi untuk gagal ginjal akut.

DAFTAR PUSTAKA

- Andreoli, S.P. 2004. *Acute Renal Failure in the Newborn*. Semin Perinatol 28 : 112-123.
- Andreoli, S.P. 2009. *Acute Kidney Injury in Children*. Pediatr Nephrol 24 : 253-263
- Armitage, D. 2004. *Rattus norvegicus*. Animal Diversity Web. University of Michigan of Zoology.
- Aru, W. S. 2007. *Ilmu Penyakit Dalam*. Penerbit Edisi 4 Jilid 1. Jakarta : EGC.
- Bagley, W.H., Yang, H., and Shah, K.H. 2007. *Rhabdomyolysis*. Intern. Emerg. Med. 2(3):210-218
- Basile, D., Anderson, M., and Sutton, T. 2012. *Pathophysiology of Acute Kidney Injury*. Compr Physiol. 2(2) : 1303-1353
- BioSystem, 2014. *Creatinine*. Automated Systems BioSystem. Costra Brava. Barcelona
- Bonventre, J.V. and Weinberg, J.M. 2003. *Recent Advances in the Pathophysiology of Ischemic Acute Renal Failure*. J. Am. Soc. Nephrol. 14:2199-2210
- Boutaud, O., and Robert, L.J. 2011. *Mechanism-Based Therapeutic Approaches to Rhabdomyolysis-Induced Renal Failure*. Free. Radic. Biol. Med. 51(5):1062-1067
- Curry, S.C., Chang, D. And Connor, D. 1989. *Drug and Toxin Induced Rhabdomyolysis*. Ann. Emer. Med. 18:1068-1084
- Dewi, A. K. (2013). Gambaran Mikroskopis Ginjal Tikus Putih (*Rattus norvegicus*) Jantan Dewasa Setelah Pemberian Etanol Kronis. 33-36
- Eaton, D.C. and Pooler, J.O. 2004. *Vander's Renal Physiology*. Sixth Edition. Lange Medical Books/McGraw-Hill. New York. pp. 125-150
- Fawcett, D.W. 2002. Sistem Perkemihan. Buku Ajar Histologi. Tambayong, Jan. (A Textbook of Histology). Penerbit EGC. pp. 650-685
- Friedman and Young. 2001. *Effects of Disease on Clinical Laboratory Test*. 4th ed. ACC Press

- Guyton A.C. and J.E. Hall. 2006. *Buku Ajar Fisiologi Kedokteran*. Edisi 11. Jakarta : Penerbit Buku Kedokteran EGC; p 307-365.
- Junqueira L. C. and Carneiro J., 2007. *Histologi dasar teks dan atlas*. 10th ed. EGC. Jakarta
- Keer, M.G. 2002. *Veterinary Laboratory Medicine*. Second Edition. Blackwell Science : United Kingdom
- Kusriningrum, R.S. 2008. *Buku Ajar Perancangan Percobaan*. Airlangga University Press. Surabaya.
- Lefebver, H. 2011. *Renal Function Testing in : Nephrology and Urology of Small Animal* Eds J. Bartges and D. Polzin. Wiley-Blackwekk, Ames IA pp 91-96
- Macphee, S.J. and Ganing, W.F. 2006. *Pathophysiology of Disease*. 5th Edition. The McGraw-Hill Companies : USA
- Markum. 2007. *Ilmu Kesehatan*. Jakarta : FK UI
- Meyer. 2004. *Pathology Clinical Basic of Medicine*. Marcel Dekker Inc., USA. 1-30, 271-298
- Miller, S.D., J.C. Russel, H.E. Macnes, J. Abdelkrim, and R.M. Fewster. 2010. Multiple Peternity in Wild Population of Invasive Rattus Species. *New Zeland Journal of Ecology* 34(3): 360-362
- Pal Amirt S., Amteshwar Jaggi S., Nirmal S. 2011. Pharmacological Investigations of Punica Granatum in Glycerol-Induced Acute Renal Failure in Rats. *Indian Journal of Pharmacology*. 43(5) : 551-556
- Poedjiadi, A. 2006. *Dasar – Dasar Biokimia*. Edisi Revisi. Jakarta : UI Press
- Price, S.A. dan Wilson, L.M. 2002. *Patofisiologi Konsep Klinis Proses-Proses Penyakit (Pathophysiology clinical concepts of disease processes)*. Penerjemah : Anugrah, P. Jakarta EGC. pp. 769-800
- Ressang, A.A.. 1994. *Patologi Khusus Veteriner*. Edisis 2. Percetakan Bali. Denpasar
- Roesli, R. 2007. *Kriteria “RIFLE” Cara yang Mudah dan Terpercaya untuk Menegakkan Diagnosis dan Memprediksi Prognosis Gagal Ginjal Akut*. Bandung: Pusat Penerbitan Ilmiah Bagian Ilmu Penyakit Dalam FK UNPAD

- Salasia, S.I.O. dan Hariono, B. 2014. *Patologi Kliik Veteriner : Kasus Patologi Klinis*. Cetakan Kedua. Penerbit Samudra Biru : Yogyakarta.
- Savic, V., Vlahovic, P., Djordjevic, V., Mitic, Z.M., Avramovic, V. And Stefanovic, V. 2002. *Nephroprotective Effects of Pentoxifylline in Experimental Myoglobinuric Acute Renal Failure*. J. Pat. Bio. 50:599-607
- Segev, G. 2011. Outcome Prediction of Acute Kidney Injury in Dogs and Cats. *Israel Journal of Veterinary Medicine*. 66(3) : 81-88
- Sherwood, L. 2007. *Textbook of Human Physiology*. 2nd ed. Penerbit Buku Kedokteran EGC : Jakarta
- Singh, A.P., Muthuraman, A., Jaggi, A.S., Singh, N., Gover, K. and Dhawan, R. 2012. *Animal Model of Acute Renal Failure*. Pharmacol. Rep. 64:31-34
- Suckow, M.A., Weisbroth, S.H., and Franklin, C.L. 2006. *The Laboratory Rat 2nd Edition*. Elsevier Inc : USA
- Suwaidi, J.A., D.N. Reddan., K. Williams., K.S. Pieper., R.A. Harrington., R.M. Califf., C.B. Granger., E.M. Ohman, and D.R. Holmes. 2002. *Prognostic Implication of Abdomalities in Renal Function in Patients with Acute Codonry Syndrom* :974-80es. Circulatin. 1
- Thiel G, Wilson D.R, Arce M.L, Oken D.E. 1997. *Glycerol Induced Hemoglobinuric Acute Renal Failure in the Rat*. Nephron. (4) 276–297
- Vanholder, R., Sever, M.S., E. And Lameire, N. 2000. *Rhabdomyolysis*. J. Am. Soc. Nephrol. 11(8):1553-1561
- Vlahovic, P., Cvetkovic, T., Savic, V. And Stefanovic, V. 2007. *Dietary Curcumin does not Protect Kidney in Glycerol-Induced Acute Renal Failure*. Food. Chem. Toxicol. 45:1777-1782.
- Wahjuni, R.S. dan Bijanti, R. 2006. Uji Efek Samping Formula Pakan Komplit terhadap Fungsi Hati dan Ginjal Pedet Sapi Fresian Holstein. *Media Vet*. (22): 174-179
- Wientarsih, I., R. Madyastuti, B. F. Prasetyo dan D. Firnanda. 2012. Gambaran Serum Ureum dan Kreatinin pada Tikus Putih yang Diberi Fraksi Etil Asetat Daun Alpukat. *Jurnal Veteriner*. 13(1): 57-62
- Wilson, K.G. 2007. Some Notes on Theoretical Constructs : Type and Validation From a Contextual Behavioral Perspective. *International Journal of Psychology Therapy 1*.

Wolfenshon, S. Dan Lloyd, M. 2013. *Handbook of Laboratory Animal Maagement and Welfare*. Edisi ke 4. Wiley-Blackwell, New Delhi.

Wolfert, Al., Oken, D.E. 1999 *Glomerular Hemodynamics in Established Glicerol-Induced ARF in the Rat*. J Clin Invest. 84:1967-1973

